

Een gebied zonder eind

Citation for published version (APA):

Heidendal, G. A. K. (1997). Een gebied zonder eind. Maastricht: Maastricht University.
<https://doi.org/10.26481/spe.19971024gh>

Document status and date:

Published: 24/10/1997

DOI:

[10.26481/spe.19971024gh](https://doi.org/10.26481/spe.19971024gh)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

079



Universiteitsbibliotheek

De uitleentermijn verstrijkt op:

- 9 DEC. 1997

Universiteit Maastricht
Postbus 616
6200 MD Maastricht

Gelieve deze publicatie tijdig te
retourneren of (telefonisch) verlen-
ging van de uitleentermijn aan te
vragen.

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK RU LIMBURG



0351 2785

mg
vad
627

Een gebied zonder eind

Prof.dr. G.A.K. Heidendal

1

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van bijzonder hoogleraar in de nucleaire geneeskunde aan de universiteit van Maastricht op 24 oktober 1997.

*Je ne serais pas si hardi à parler
s'il m'appartenait d'en être cru.*

Montaigne

PPN. 163232954

Überm. 10.10.1954

Überm. 10.10.1954

Op basis van klinische tekenen en urine-onderzoek wordt op de polikliniek Urologie bij Ineke Janssen (1,5 jaar oud) een nierafwijking vermoed. Nader onderzoek van blaas en nieren blijkt noodzakelijk. Er worden röntgenfoto's gemaakt en er komt een afspraak voor een nucleair geneeskundig onderzoek.

Met het maken van blaasfoto's had de moeder van Ineke geen moeite, maar ze maakt zich nu wel zorgen over het nucleair geneeskundig onderzoek. Dat komt omdat ze heeft gelezen dat Ineke een radioactieve stof krijgt ingespoten in een bloedvat om daarna met een camera opnames te kunnen maken. Mevrouw Janssen vraagt zich af of deze injectie niet gevaarlijk is. De straling komt immers door het gehele lichaam. Kan ze later nog zonder risico kinderen krijgen?

**Mijnheer de Rector Magnificus,
Dames en heren leden van de universitaire gemeenschap en van
het Academisch Ziekenhuis,
Geachte toehoorders,**

5

Het verhaal dat u zojuist hoorde, is een weergave van wat er zich typisch afspeelt bij routine- onderzoek op een afdeling nucleaire geneeskunde. U hebt hieruit begrepen dat ons specialisme onder andere informatie kan geven over de werking van organen. Hoe dit precies gerealiseerd wordt, vertelt het verhaal niet of onvoldoende. Het blijft dus mysterieus. En het gebruik van radioactieve straling bij patiënten wekt op zijn minst wantrouwen op, met name als het om kinderen gaat. Met deze rede, die voortbouwt op verschillende van dergelijke verhalen, zal ik trachten deze mysterieuze sluier wat op te lichten en aangeven hoe relatief eenvoudige procedures van nut kunnen zijn voor de patiënt, maar ook welke belangen mijn vakgebied kan behartigen voor de faculteit der geneeskunde.

Laat ik beginnen met aan te geven, voor de niet-ingewijden, wat nucleaire geneeskunde is. Als een nieuw medisch specialisme werd nucleaire geneeskunde in Nederland in 1984 officieel erkend. Wat maakt deze discipline zo bijzonder? De volgende historische gebeurtenis is representatief voor de afbakening van het vakgebied. In het jaar 1943 behandelde Samuel Siedlin de uitzaaiingen van een patiënt met een gedifferentieerd schildkliercarcinoom door radioactief jodium toe te dienen. De metastasen werden

met succes vernietigd. Een genezing in de ware betekenis van het woord. Dit voorval maakt, voor nucleair geneeskundigen, twee dingen duidelijk:

- Ten eerste dat het vakgebied nucleaire geneeskunde is voortgekomen uit de endocrinologie.
- Ten tweede dat het basisprincipe van de nucleaire geneeskunde toepasbaar bleek in de klinische praktijk. Wat ging er namelijk om in het hoofd van Siedlin alvorens hij besloot zijn patiënt te behandelen met een radioactieve stof? Vermoedelijk was hij bekend met het werk van De Hevesy, die ongeveer tien jaar eerder als eerste radioactieve *tracers* gebruikte voor de studie van biologische systemen. Hij lanceerde het "tracer-principe", dat ervan uitgaat dat een tracer zich in een biologisch systeem op precies dezelfde wijze zal gedragen als hetzelfde natuurlijk voorkomende element in dat systeem. Toegepast op de schildklier luidt dit als volgt:

De schildklier is een soort bedrijf, dat grondstoffen nodig heeft om zijn producten, de schildklierhormonen, op de markt te brengen. Zo'n grondstof is jodium. In plaats van het natuurlijk voorkomend jodium dat we alle dagen via ons voedsel binnenkrijgen, gaf Siedling zijn patiënt radioactief jodium. Voor de schildklier maakt dit echter geen verschil uit. Jodium is jodium, wel of niet radioactief. Dit radionuclide vervalt met uitzending van straling, die te registreren is door bijvoorbeeld een detector te plaatsen boven de hals. De aldus verkregen gegevens vertellen iets over de jodium-stofwisseling als gevolg van de schildklierfunctie. Dit noemen we het verrichten van diagnostiek. Siedlin zelf gaf een zodanig hoge dosis radioactief jodium, dat hij zelfs uitzaaiingen stuk kon stralen, waardoor de toepassing therapeutisch werd.

Hij publiceerde zijn succesrijke bevindingen op 7 december 1946 in de JAMA en tot op heden wordt dit artikel in de vakliteratuur aangeduid als "the single most important article in the history of nuclear medicine".

Ik behoor tot degenen die de prille jeugd van dit relatief jonge specialisme hebben mogen meemaken. Het was tijdens mijn opleiding tot nucleair geneeskundige aan de Mayo Clinic dat ik kennis nam van twee belangrijke ontwikkelingen, die het uiteindelijke beeld van de nucleaire geneeskunde zouden gaan bepalen. De eerste was de introductie door Anger, in 1957, van de gammacamera met stationaire detector voor de registratie van radioactiviteit. De tweede ontwikkeling werd in gang gezet door Paul Harper, die in 1961 de biologische toepassing propageerde van een nieuwe stof radioactief technetium. Voor het eerst zou het mogelijk worden om van de blaas van Ineke Janssen een relatief scherp tweedimensionaal beeld te maken met een niet bewegend statief. De scintigrafie, zoals we die nu kennen, was geboren en deze betekent voor de nucleaire geneeskunde hetzelfde als de röntgenfoto betekent voor de radiodiagnostiek.

Ik zal me nu verder hoofdzakelijk beperken tot het aangeven van de inbreng die nucleaire geneeskunde heeft of zou kunnen hebben op de drie terreinen waar een medisch hoogleraar verondersteld wordt actief te zijn te weten onderzoek, patiëntenzorg en onderwijs.

Onderzoek

Toegepast onderzoek vormt de bull's-eye voor de toekomstige ontwikkeling van de nucleaire geneeskunde. Dergelijk onderzoek zou ik ietwat kunstmatig willen onderverdelen in *fundamenteel* en *direct klinisch toepasbaar* onderzoek. Onder het eerste, fundamenteel toegepast nucleair geneeskundig onderzoek, versta ik onderzoek naar, tot op heden, nog niet ontgonnen domeinen van de fysiopathologie.

Apoptose

Ter illustratie hiervan sta ik even stil bij één van onze eigen onderzoekslijnen, namelijk de in vivo detectie van *apoptose*. Bij studies over de fysiopathologie van de celcyclus is steeds veel aandacht besteed aan de celproliferaties of celgroei. Het doodgaan van cellen daarentegen werd als een passief proces beschouwd, zonder bijzondere betekenis. Dankzij een nieuw concept, apoptose genoemd, ging de belangstelling zich rond de jaren zeventig ook richten op processen die leiden tot celdood.

Wat is apoptose? Het is een proces dat gekarakteriseerd wordt door een genetisch bepaalde opeenvolging van bijzondere morfologische en structurele veranderingen op celniveau. Men spreekt ook wel van een fysiologische, geprogrammeerde of suïcidale celdood in tegenstelling tot het beter bekende proces van accidentele celdood of necrose.

In de jaren tachtig werd aan deze universiteit, en meer bepaald op de afdeling Biochemie van Prof. Hemker, door collega C.P.M. Reutelingsperger geëxperimenteerd met een stof, die in kleine hoeveelheden in ons lichaam voorkomt, namelijk Annexine V. Dit eiwit met een krachtige antistollende activiteit bleek zich ook specifiek te binden aan de membranen van apoptotische cellen. Het ligt voor de hand dat al snel de vraag rees, in hoeverre het mogelijk zou zijn om deze bijzondere cellen ook in mensen op te kunnen sporen - en dan bij voorkeur zonder al te ingewikkelde of invasieve technieken.

Nu is het zeer goed mogelijk om dit eiwit te merken met een radioactieve stof. We spreken dan van een radiofarmakon, waarvan de biodistributie of verdeling in het lichaam met een gammacamera geregistreerd kan worden. Nucleaire geneeskunde kan, dankzij deze specifieke methodiek juist hier een belangrijke rol spelen.

Her feit dat iets mogelijk is wil echter nog niet zeggen dat het dan ook noodzakelijk-
kerwijze uitgevoerd dient te worden. Daarom werd er recent een enquête gehouden in
het A.Z.M. waaruit een grote belangstelling blijkt voor dit soort onderzoek.
Monitoring van apoptotische cellen zou een welkom middel zijn op cardiovasculair
gebied, bijvoorbeeld bij patiënten met hartinfarct of met een bepaalde vorm van
hypertensie, en op neurologisch gebied bij de ziekte van Alzheimer en bepaalde vor-
men van dementie. Ook osteoporose en ontstekingsverschijnselen gaan gepaard met
toegenomen apoptose. Een speciale belangstelling voor dit proces leeft bij oncologen
of kankerspecialisten. Kanker is namelijk geen statisch fenomeen, maar een proces
waarbij de balans tussen aanmaak en afbraak van cellen is verstoord. Er is een toege-
nomen inzicht in factoren die van belang zijn voor tumorgroei anders dan de ontreg-
elde celdeling en dit heeft de afgelopen 15 jaar geleid tot nieuwe benaderingen voor
therapie van kanker. Een defect in apoptose kan namelijk leiden tot ongecontroleerde
celgroei. Ook de vorming van nieuwe microbloedvaatjes in de tumor, een verschijnsel
dat bekend staat als tumor angiogenese zal deze groei beïnvloeden. De moderne stra-
tegie in kankerbehandeling is minder te kwalificeren als een "killing"-model (met als
doel het doden van de laatste kankercel), dan als een "regulatie-model", waarbij men
de ziekte tracht te beteugelen met middelen die de proliferatie van tumorcellen tegen-
gaan en/of middelen die de angiogenese remmen. De werking van al deze stoffen gaat
meestal gepaard met een sterke toename van de apoptose. Het is dus niet ondenkbaar
dat door stimulatie van de apoptose met farmacologische middelen tumorcellen vroeg-
tijdig worden gestopt in hun ontwikkeling. Dit effect zou te detecteren en te vervol-
gen zijn door de registratie van de stralen uitzendende apoptotische cellen onder de
vorm van een "apoptische index". Deze zou dan kunnen voorspellen of een behande-
ling al dan niet "aanslaat". Al deze informatie heeft ons uiteindelijk doen besluiten om
als multidisciplinair team deze hypothese te toetsen aan de werkelijkheid. We gaan er
dan maar vanuit dat de econoom Friedman ongelijk heeft als hij zegt dat "een hypo-
these, om belangrijk te zijn, onwaar moet zijn".

Uit dit verhaal moge blijken hoe sterk de inspiratie voor fundamenteel onderzoek in
de nucleaire geneeskunde in belangrijke mate bepaald wordt door ontwikkelingen in
de basiswetenschappen. Annexine valt zoals vele andere nieuwe stoffen onder de
oligo-peptiden onderzoekslijn. Een actueel veelbelovend terrein voor de ontwikkeling
van nieuwe radiofarmaca.

Naast dit fundamentele is er, zoals gezegd, ook het meer *direct klinisch toepasbare*
onderzoek. Hier gaat het om een reeds bekende procedure, welke echter om verbete-
ring vraagt of eventueel een ander toepassingsgebied vindt dan waarvoor ze oorspron-
kelijk bedoeld was.

Antistoffen

Ook hier geef ik een illustratie, waartoe ik even uitwijk over het gebruik van anti-stoffen. Toen in de jaren zeventig antistoffen kunstmatig verkregen konden worden dankzij speciale celfusie-technieken, dacht men de ideale methode gevonden te hebben om dankzij het radioactief maken van de antistoffen straling selectief naar een bepaalde plaats in het lichaam te kunnen transporteren. De veelbelovende toepas-singen hiervan lagen zowel op het gebied van de diagnostiek als therapie. Dit aanvankelijke enthousiasme stuitte echter al snel op meer en meer problemen. Daaronder was het feit dat slechts een zeer kleine fractie van de toegediende dosis het doel bereikte, met als gevolg ontgoochelende resultaten. Al even snel groeide er een desinteresse voor deze benaderingswijze wat zich vertaalde in de uitspraak "Radioimmunoscintigraphy and radioimmunotherapy are out!" Het snelle einde van een modeverschijnsel? Het antwoord is "neen".

Noeste researchers bleven namelijk stap voor stap verder zoeken naar een optimalisatie van zowel de fundamentele als klinische aspecten van deze complexe materie. Een belangrijke doorbraak betekende de mogelijkheid tot het produceren van anti-stoffen door middel van recombinant DNA-technieken, beter bekend als "genetische manipulatie". Op deze wijze kan een grote verzameling van synthetisch verkregen antistoffen worden aangemaakt. Men spreekt in dit verband van een "bibliotheek van antistoffen". Vooral dankzij de faag-display technologie kunnen uit deze bibliotheken voor het eerst volledig humane antistoffen geselecteerd worden met optimale specificiteit en vooral affiniteit. Hierdoor wordt het in principe mogelijk om zwakke of in het geheel niet immunogene eiwitten op te sporen. Daarenboven maken de meest recente nieuwe ontwikkelingen het mogelijk om deze antistoffen in het gewenste formaat te leveren, namelijk als intact molecule, als fragment of als een combinatie van fragmenten. De biologisch actieve fragmenten zoals single chain antistoffen kunnen bijvoorbeeld samengevoegd worden tot dimeren of zogenoemde diabodies. Uit recente onderzoeken blijkt dat in vergelijking met monomeren deze dimeren een langere retentie en hogere opname vertonen in tumoren, wat hen dus meer geschikt maakt voor therapie. Onderzoek naar het gedrag van trivalente en andere multivalente antistoffen is gaande. Op deze wijze zal er een verdere selectie mogelijk worden in de keuze van het formaat van de antistof door optimalisatie van zowel de aviditeit als van het farmakokinetisch gedrag. De aldus verkregen antistoffen kunnen verder nog mono- of bispecifiek zijn, dat wil zeggen ze kunnen één of twee verschillende bindingsplaatsen bezitten voor de doelwitcel of voor de radioactieve stof of een combinatie hiervan.

Al deze spectaculaire nieuwe ontwikkelingen kondigen de komst van een heel nieuw spectrum van "designer" moleculen aan. Hopelijk zullen ze de effectiviteit van de toe-

passing van antistoffen als adjuvant therapie doen toenemen en beantwoorden aan het marktmechanisme: "U vraagt, wij draaien"! De eisen, die gesteld worden aan de optimale antistof zijn namelijk multifactorieel. Niet alleen de toepassing, diagnostiek of therapie is belangrijk, ook de kenmerken van het op te sporen of te behandelen proces zijn verschillend zowel van patiënt tot patiënt als bij elke patiënt afzonderlijk. Individualisering van diagnostiek en therapie wordt steeds beter realiseerbaar in de geneeskunde. In Maastricht hebben we de unieke mogelijkheid om nauw samen te werken met de onderzoekskern CESAME, die onder leiding staat van de wereldwijd bekende ingenieur Dr. H. Hogenboom. CESAME staat voor "Centrum voor Engineering en Selectie van Antilichamen Maastricht en Euregio". Protocolen liggen klaar om bepaalde klinische toepassingen te testen, met name op oncologisch gebied.

Apparatuur

Naast de zoektocht naar nieuwe of betere radiofarmaka vormt de optimalisering van de hiervoor vereiste detectie-apparatuur een volgende essentiële pijler. Ik wil me hier beperken tot één opmerking betreffende het PET-onderzoek. Een bijzonder onderzoek, waarbij positron uitzendende radio-isotopen worden gebruikt, waarvoor recentelijk vooral in Europa veel belangstelling is ontstaan, alhoewel het principe ervan reeds in de jaren vijftig werd bedacht. Wat ook de argumenten mogen zijn die na al die jaren door vóór- en tegenstanders van dit type onderzoek naar voren zijn gebracht, ook PET-onderzoek zal in een ziekenhuissetting ten dienste moeten staan van de patiënt en niet ter bevrediging van eigen onderzoeksbehoeften of om in de publiciteit te komen. De tijd is nu aangebroken om door middel van onbetwistbare gegevens aan te tonen in hoeverre PET-onderzoek onmisbaar is bij bepaalde aspecten van de gezondheidszorg. Met spanning wachten we de resultaten af van het tweede PET-centrum in Nederland, dat naast Groningen dit jaar van start is gegaan aan de Vrije Universiteit van Amsterdam.

Collega Teule heeft in zijn inaugurale rede benadrukt dat hij hoopt om de komende jaren juist op dit essentiële punt van "klinische noodzakelijkheid" een antwoord te kunnen geven. Het zou betreurenswaardig zijn als reeds in dit stadium deze bijzondere activiteiten ongecontroleerd en veelal onder minder ideale omstandigheden op ieder nucleair geneeskundige afdeling geïmplementeerd zouden worden.

"Scientia non est individuorum" oftewel: onderzoek vereist samenwerking. Naast samenwerking met industrie en verschillende externe instanties zou ik, vooral voor wat betreft het klinisch toepasbare onderzoek, willen pleiten voor meer samenwerking tussen academische en niet-academische ziekenhuizen. Voor het prestige bestaat er de neiging om liever samen te werken met instituten in het buitenland - maar ook omdat de rivaliteit tussen "gelijken" in eigen land soms groot blijkt te zijn...

Patiëntenzorg

Ik ben nu beland bij het tweede aspect van mijn verhaal: de patiëntenzorg. Zoals ik in de inleiding al aangaf, is de scintigrafie voor de nucleaire geneeskunde wat de röntgenfoto is voor de radiodiagnostiek. Beide onderzoeken vallen onder het hoofdstuk "Beeldvorming". Een scintigrafisch beeld is de resultante van een hele reeks afspraken: welke activiteitsniveaus krijgen welke kleur, is een bepaalde bewerkingprocedure van de oorspronkelijke gegevens noodzakelijke of eerder arbitrair etc. Nucleair geneeskundige procedures leveren waardevolle informatie op in een bepaalde klinische context. Zo kan de plaats en uitgebreidheid van ischaemie bij patiënten met coronairlijden worden bepaald, longembolien kunnen worden uitgesloten en een individuele nierfunctie kan worden gemeten. Mevrouw Janssen hoeft zich niet ongerust te maken betreffende de stralenbelasting van haar dochtertje, want voor de blaas ligt deze 4 tot 8 keer lager dan bij een vergelijkbaar röntgenonderzoek en voor de gonaden is deze praktisch te verwaarlozen. Deze lage stralenbelasting maakt het nucleaire onderzoek juist zo interessant om het verdere verloop van dit ziektebeeld te vervolgen.

Het waardeoordeel, uitgesproken over een test in het algemeen en het vertrouwen dat de clinicus in het bijzonder stelt in de diagnostische nauwkeurigheid bij de verslaglegging is zeer wisselend en wordt bepaald door vele variabelen, zowel objectieve als subjectieve. Nucleair geneeskundigen zullen bij hun waardeoordeel vooral letten op de manier waarop een test is uitgevoerd, met andere woorden op technische en procedurele aspecten. Hoe wordt verder de verslaglegging van de nucleair geneeskundige geïnterpreteerd door de aanvragende arts? Uit een Schots onderzoek onder aanvragende artsen voor longembolien bleek 58% van hen een normale longscintigrafie te beoordelen als "longembolie niet uitgesloten" en 25% ervan werd dan ook consequent behandeld. In hoeverre is de uitslag van een onderzoek éénvoudig? Het gaat er dan om of men ja of nee antwoordt op de aanwezigheid van een bepaalde ziekte. Als niet-conclusieve resultaten dikwijls voorkomen, ontstaan er twijfels over het nut van de test. Het moge duidelijk zijn dat een of andere vorm van standaardisatie noodzakelijk is om orde te scheppen in deze wirwar van variabelen. In de praktijk komt dit meestal neer op het vinden van een consensus. Dat wil echter niet zeggen dat een feit bewezen is als hierover consensus bestaat, zoals opstellers van een consensus soms denken. Als een toepassing in het geding is, zal consensus de neerslag moeten zijn van hetgeen in de praktijk leeft, zoals gedemonstreerd is met de Nederlandse consensus betreffende diagnostiek longembolien.

Naast de nucleaire geneeskunde zijn vele nieuwe technologieën als paddestoelen uit de grond geschoten, vooral in de Verenigde Staten. Een opmerkelijk feit is dat vergeleken met Europa de gezondheidskosten aldaar vier tot vijf keer hoger lagen, zonder dat zich dit vertaalde in evenredig betere resultaten voor de gezondheid van de bevolking.

Kunnen deze extra kosten niet op een of andere wijze beter worden besteed? Ziedaar de centrale vraag die vooral externe instanties in de V.S., zoals overheid, economen en administrators stellen. Het aanbod van patiëntvriendelijke zorg tegen een zo laag mogelijke prijs is het nieuwe paradigma dat "Managed Care" heet. Managed Care is coming to town" kondigt de *New England Journal of Medicine* van dit jaar aan in een zestal artikelen. Wat betekent dit alles voor een facilitair bedrijf als nucleaire geneeskunde? Nucleair geneeskundige verrichtingen vallen in Amerika als "medische procedures" onder de activiteiten van M.T.A., medical technology assessment, een onderzoekstak die in 1975 in de Verenigde Staten werd ontworpen en ook in Nederland is geactualiseerd. Op basis van zo breed mogelijke informatie op medisch, sociaal, psychologisch, ethisch en zelfs juridisch gebied tracht men te komen tot besluitvorming. Dr. Henkin, nucleair geneeskundige, schreef in een recent editorial van de *Journal of Nuclear Medicine*:

The medical world has become a cold, hard place where economics, not science alone, govern the diffusion of technology. The response to this change by the medical imaging community has been inadequate.

12

Kwaliteit gedefinieerd als betrouwbare gegevens en goede service is ook in Nederland niet meer voldoende. Geconfronteerd met deze nieuwe realiteit zullen we binnen de beroepsgroep met adequate initiatieven moeten komen. Doen we dit niet dan worden we, zoals de Amerikanen het zo pittoresk uitdrukken, "designed out of the picture". Praktisch gezien betekent dit dat aangetoond dient te worden hoe, dankzij nucleair geneeskundige onderzoeken, een zodanige patiëntselectie plaatsvindt dat het verzorgingsproces gunstig beïnvloed wordt en ook kostenbesparend is. De huidige nucleair geneeskundige literatuur levert nog onvoldoende harde gegevens op om dit te bevestigen. De meerwaarde van een techniek wordt gesuggereerd op basis van een klein aantal klinische toepassingen, dikwijls zonder controle subjecten - en zonder aandacht voor de kostenaspecten. Vele artikelen vermelden de sensitiviteit en specificiteit van een test: informatie die noodzakelijk is, maar onvoldoende om aan te tonen wat de uiteindelijke impact is van een scintigrafie of therapie op de patiënt in termen van mortaliteit, kosten en kwaliteit van het leven.

In de praktijk blijkt echter dat het soms moeilijk is om bepaalde medische handelingen te standaardiseren en dat het ongedifferentieerd toepassen van "standaarden" niet werkt. Onderzoek, opgezet zonder de specifieke kennis van de klinische context waarin de individuele patiënt zich presenteert, leidt gemakkelijk tot verwarrende resultaten. De nadruk leggen op individualisatie betekent tevens dat men het accent eerder legt op "dissensus" dan "consensus", wat inhoudt dat men aangeeft hoe mijnheer X of

mevrouw Y als patiënt het stabiele, gestandaardiseerde systeem ontregelen. Professionele autonomie betekent dat de arts de verantwoordelijkheid moet kunnen blijven nemen om 'beargumenteerd' af te wijken van een standaardprocedure. De gestandaardiseerde normen over "kwaliteit van het leven" zullen ook gerelateerd moeten worden aan wat de patiënt daar zelf over denkt. De soms complexe aspecten die een rol kunnen spelen bij therapie met radioactief jodium voor een te hard werkende schildklier worden in mijn ogen onvoldoende met de patiënt zelf besproken. Concluderend zou ik dus willen stellen: standaardisatie in de nucleaire geneeskunde: ja, zolang we dit in de praktijk maar behoedzaam en verantwoord toepassen.

Het onderwijs

Het verhaal van mevrouw Janssen vormt voor eerstejaars-studenten geneeskunde aan onze universiteit casus 10 van blok 1.4, getiteld "Aanval en afweer". Het Maastrichtse onderwijssysteem werkt, zoals u vermoedelijk bekend is, met de kernbegrippen "probleemgericht onderwijs (P.G.O.)" en "zelfwerkzaamheid" van de student. Wij streven ernaar kennis niet meer over te dragen volgens het klassieke meester-gezel model - wat nu "frontaal onderwijs" heet - maar wij nemen het actieve en autonome initiatief van de student zelf tot uitgangspunt. Hoe concretiseert zich dit nieuwe inzicht? Door het opzetten van "tutorials" of werkcolleges, practica, vragen uur tjes en vooral door het gesproken woord zoveel mogelijk te vervangen door het geschreven woord. "In de eerste plaats is leren vooral lezen geworden" stelt de commissie "studeerbaarheid van het onderwijs". Belangrijke hulpmiddelen hierbij zijn de video- en audiotecnologie'en en niet te vergeten het interactief computer-ondersteund onderwijs. Dit alles moet zoveel mogelijk docenten vervangen, die alleen maar hoorcolleges volpraten en daarbij de studenten reduceren tot passieve toehoorders. Vandaar de bekende kreet: "Investeer in computers, niet in docenten".

Wat heeft nucleaire geneeskunde te bieden in het kader van het geneeskundig onderwijs in het algemeen en het Maastrichtse onderwijs in het bijzonder? Ik ben van oordeel dat dit specialisme op zeer efficiënte wijze kan bijdragen aan specifieke en algemene medische kennis. Momenteel onderwijst een nucleair geneeskundige als "inhoudsdeskundige tutor" van casus 10, in het blok "Aanval en afweer", omdat de casus van mevrouw Janssen het gebruik van straling in de geneeskunde aan de orde stelt. Hiervoor is echter geen specifiek nucleair geneeskundige kennis vereist. Een specifieke inbreng zou zijn: het nut, de indicatiestelling en de plaats van een bepaald nucleair geneeskundig onderzoek in de concrete, dagelijkse patiëntenzorg. Dit aspect komt echter in de verschillende blokken helaas nog niet of nauwelijks aan bod. Met als gevolg dat vele co-assistenten nog onbekend zijn met de impact die de meest perti-

nente nucleair geneeskundige onderzoeksmethodes kunnen hebben bij de besluitvorming in een actuele klinische situatie.

Naast specifieke kennis wordt van de nucleaire geneeskundige nog steeds een brede kennis vereist in de fysiologie en fysiopathologie. Het is van deze algemene kennis dat het medisch onderwijs dankbaar gebruik zou moeten maken. Zo kan ik u uit eigen ervaring melden dat acht op de tien 10 co-assistenten een precies inzicht in het begrip "klaring" ontbreekt. Zo'n basisbegrip kan een nucleair geneeskundige aanschouwelijk maken door voorbeelden uit eigen praktijk. Tijdens hun opleiding wordt nucleair geneeskundigen een kritische attitude aangeleerd ten opzichte van het gehele pakket van klinisch relevante onderzoeksresultaten. Zo is het niet meer voldoende te zeggen dat een normale longscintigrafie een longembolie uitsluit, men moet ook kunnen aangeven waarop men deze uitspraak baseert. Dit aspect, de zogenaamde "wetenschappelijke attitude", die een integraal onderdeel uitmaakt van het P.G.O., kan bij uitstek door nucleair geneeskundigen onderwezen worden.

Wat het probleemgericht onderwijs betreft wil ik tenslotte nog de volgende algemene opmerking maken. Eén van de argumenten die pleiten voor een probleemgeoriënteerde aanpak, is gebaseerd op het feit dat vele studenten falen in het herkennen van de geabstraheerde werkelijkheid die ze gedurende hun studie zouden hebben meegekregen. Ik wil van dit argument graag gebruik maken om juist te pleiten voor het invoeren van een minimum aan feitenkennis om de transfer van het concrete - wat "feiten" toch meestal zijn - naar de abstracte begripsvorming mogelijk te maken. Het gaat dan vooral om de eerste studie jaren, waar begripsvorming noodzakelijk is om effectief deel te kunnen nemen aan discussiegroepen. Het is mijn persoonlijke ervaring dat vooral de eerstejaars studenten zelf smeken om docenten, die grote lijnen kunnen aanbrengen in een medische materie, die steeds maar complexer wordt. Het P.G.O. zoals het nu is geactualiseerd zou dus meer geleidelijk moeten worden ingevoerd, waarbij er vooral gedurende de eerste studie jaren meer plaats is voor een aangepaste vorm van hoorcolleges. Dat wil zeggen: hoorcolleges waar de wisselwerking tussen docent en student centraal dient te staan. Ik ben me ervan bewust dat dit een grote fysieke en intellectuele inspanning vereist, niet alleen van de student, maar vooral van de docent. In de praktijk blijkt de docent deze energie veelal niet te kunnen opbrengen, ook al gezien de lage status en de geringe waardering van de universitaire onderwijsstaak. Het benoemen van hoogleraren mede op grond van hun onderwijsprestaties en professionalisering van docenten zijn maatregelen in de goede richting. Motivatie blijft echter de *primum movens* van ieder goed functionerend handelen en dat geldt zeker voor onderwijs.

Hoe verder?

Nucleaire geneeskunde is zoals alle menselijke activiteiten aan veranderingen onderhevig. Doordat relatief eenvoudige verbindingen zoals natrium-jodide vervangen werden door meer complexe organische structuren, meestal radioactief gemerkt met een lichaamsvreemd radionuclide, is de "scintigrafie", het imaging aspect of het maken van afbeeldingen centraal komen te staan. Scintigrafie zal ook in de toekomst zijn plaats blijven innemen in het spectrum van multi-imaging modaliteiten zoals zich dit de laatste jaren heeft ontwikkeld. Men heeft echter naar mijn mening de unieke kenmerken van radiofarmaceutische studies te veel uit het oog verloren. Het jodiummetabolisme bij schildklierfunctie, het ijzermetabolisme bij haematologische aandoeningen, het kopermetabolisme bij de ziekte van Wilson; het waren allemaal voorbeelden van hoe je, dankzij ideale fysische modellen en hun mathematische beschrijving gebeurtenissen die veranderen in de tijd kunt analyseren. De gamma-emissie, die we nu registreren met een gammacamera, beantwoordt echter niet noodzakelijk aan de biokinetiek van de gebruikte substantie. Men kan niet volstaan met het verzamelen van gegevens zonder deze te correleren met betrouwbare referenties. Zo ging men er bij de interpretatie van de hartscintigrafie jarenlang vanuit dat radioactief thallium ten aanzien van de myocarde op dezelfde manier behandeld wordt als kalium. Pas het degelijke multitracer onderzoek van de fysioloog J.B. Bassingthwaighte heeft deze hypothese recentelijk wetenschappelijk bevestigd. Dergelijk onderzoek vereist een grondige kennis van fysiologische begrippen en van wat tegenwoordig bio-engineering heet. Vooral dit laatste acht ik van groot belang voor toekomstig fundamenteel nucleair geneeskundig onderzoek. PET-onderzoek kan hierbij een belangrijke rol spelen als referentie. De glucose-consumptie in $\mu\text{mol}/\text{per min}/\text{per gram}$ weefsel of het zuurstofverbruik ter hoogte van de myocardspier in $\text{ml}/\text{min}/\text{gram}$ weefsel zijn functionele parameters, waar een clinicus van droomt. Maar ook met de door ons dagelijks gebruikte single-photon-radionucliden kan functionele informatie verkregen worden. Zo kan men met I-123 gemerkte vetzuren iets vertellen over de β -oxydatie bij de myocarde. Wat tevens in dit verband belangstelling verdient in de toekomst, is het gebruik van meerdere tracers, al dan niet simultaan toegediend, om complexe fysiopathologische processen te benaderen.

Nabeschuwing

Ik wil mijn rede nu afsluiten met een korte nabeschuiving over het "zien" door een nucleair geneeskundige bril. Volgens historici was het de analyserende blik van Vesalius die rond het einde van de 16e eeuw, althans in de medische wereld, het beeld veranderde van de onderzoeker. Tot dan doceerde hij met volle autoriteit een zuiver intellectuele, *a priori* kennis die terugging tot Avicenna en Galenus: een vorm van "allesomvattend zien", dat achteraf een "beperkt zien" bleek te zijn. Theorieën dienen

namelijk te worden geconfronteerd met experimentele waarnemingen. Enkel op deze wijze verkrijgt men analyseerbare, grijpbare objecten, wat tevens inhoudt dat wat wetenschappelijk niet grijpbaar is, dient te worden uitgesloten. Deze tweedeling of dichotomie - in feite reeds bekend bij de oude Grieken als een onderscheid tussen object en subject - wordt door de moderne wetenschappen verder aangescherpt. Ervan uitgaande dat er slechts één juiste voorstelling kan zijn van de werkelijkheid ging men, door alles berekenbaar te maken, paradoxen, contradicties, kortweg alternatieven, terugbrengen tot het een of het ander, tussen waar of vals. Gesterkt door het succes van de technologie ontstond aldus het moderne vooruitgangsgeloof, gekenmerkt door een beheersingsdenken dat zekerheid verschaft, dat het einde van de geschiedenis aankondigt en dat het gevoel geeft dat we op enkele details na alles weten. Inmiddels waren we dus weer beland bij een "alles omvattend zien". Ons tegenwoordige tijdperk, door sommigen "postmodern" genoemd, heeft zich anders ontwikkeld dan verwacht. En de veranderingen die het hier betreft, zullen ook terug te vinden zijn in onze medische wereld.

Op de eerste plaats heeft er zich naast de alles omvattende kennis-theorie - vooral beoefend door enkele fysici - eerder een verbrokkeling voorgedaan o.a. ook in de medische kennis. Als C. Spreeuwenberg in een recent Redactioneel van *Medisch Contact*, spreekt over de fragmentatie van de kennis in de geneeskunde, wordt hiermede de spanning bedoeld, of liever de kloof, die er ontstaan is tussen fundamenteel medisch biologisch onderzoek en de klinische praktijk. Ik zou hier aan toe willen voegen: ook spanningen tussen de verschillende medische specialismen zelf, doordat onze kennis van basale processen de isolatie van gevestigde disciplines doorbreekt. Een "verbrokkeld zien", waardoor de onderlinge rivaliteit, samen met de hierbij horende communicatiestoornissen zijn toegenomen. De ene specialist vindt van de andere dat hij zich bemoeit met zaken waar hij geen verstand van heeft. "Integratie" of synthese van kennis is nu het verlossende woord geworden. Meer en meer specialismen gaan zichzelf als bruggenbouwers beschouwen. Ik zou ziekenhuis en de medische faculteit er attent op willen maken dat het precies deze integratie is, welke zo kenmerkend is voor een goed functioneren van de nucleaire geneeskunde. Enerzijds door zijn dienstverlenende activiteiten in de patiëntenzorg en anderzijds als voedingsbodem voor onderzoek, daar het zich precies situeert op het grensvlak waar Spreeuwenberg over spreekt. Bij integratie hoort communicatie. De zoektocht naar nieuwe medische toepassingen vereist van de nucleaire geneeskundige een uitwisseling van ervaringen met deskundigen van verschillende origine in een persoonlijk contact. Het zijn vooral de niet nucleaire geneeskundige congressen die nieuwe fundamentele onderzoeken aankondigen. Dit zijn essentiële, potentiële inspiratiebronnen voor nieuwe ideeën. Ik wil daarnaast het belang van communicatie- en interactiemogelijkheden via netwerken niet minimaliseren zolang we ze zien

als nuttige hulpmiddelen, die ons persoonlijk initiatief en contact niet kunnen vervangen. In de nucleaire geneeskunde vertaalt zich dit bijvoorbeeld in beeldinformatiesystemen, een soort beeldbanken waar allerlei digitale beelden worden opgeslagen. Virtuele beeldspecialisten of beeltechnocraten zouden geconsulteerd kunnen worden om deze beelden te interpreteren. Weer een stapje dichterbij de realisatie van 'A brave new world'? Deze beelden kunnen dan weer deel uitmaken van een groter informatiesysteem, waar andere, ook niet-medische gegevens zijn opgeslagen. Kortweg systemen die het mogelijk zullen maken om medische, economische, zelfs sociale aspecten te integreren.

Al deze ontwikkelingen zullen hun invloed hebben op de maatschappij als geheel. Het is te voorzien dat structuren van bestaande organisaties, zoals beroepen met strak gedefinieerde beroepspraktijken, continu gescreend zullen gaan worden op hun bestaansrecht. Voor de klinische disciplines is dat bestaansrecht primair ontleend aan de patiënt. Flexibiliteit - het huidige toverwoord van managers - zou voor specialisten kunnen betekenen dat zij steeds weer opnieuw een kennispakket dienen te vergaren, dat aangepast is aan de continu veranderende behoefte in de patiëntenzorg. Zoals de geschiedenis van de geneeskunde aantoont, is dat gelukkig niets nieuws. Wat de nucleaire geneeskunde betreft: het is niet te voorspellen hoe het vak precies zal evolueren, maar dat het zal evolueren - ook organisatorisch - lijdt geen twijfel.

17

Een tweede element dat een rol speelt in de huidige polemische positionering van de wetenschap is dat men weer aandacht is gaan besteden aan het onvoorspelbare, het onbedoelde, het toeval. Serendipiteit of "verwacht ook het onverwachte" is een frequent aangehaald begrip ook in redes aan deze universiteit. Het factum of het maakbare, de orde en helderheid worden steeds weer geconfronteerd met het fatum, dat wat ons overkomt. Neem bijvoorbeeld in de nucleaire geneeskunde het gebruik van radioactief strontium voor de behandeling van uitzaaiingen in de botten of de schildklierdetectie met radioactieve deeltjes. Beide onderzoeken werden recentelijk geïntroduceerd in de patiëntenzorg, terwijl het principe ervan reeds sinds vele jaren bekend is. Waarom? Diderot zei het reeds zo prachtig: "Il faut souvent donner à la sagesse un air de folie, afin de lui procurer ses entrées".

Een derde aspect, dat naast fragmentatie en serendipiteit kenmerkend zou zijn voor onze tijd, betreft een vorm van "complex-denken", dat interferentie of het gelijktijdig van kracht zijn van heterogene, zelfs antagonistische dynamieken niet uitsluit. Prof M.J. Cohen, rector magnificus aan deze universiteit benadrukte in één van zijn redes dat "enige inefficiëntie in het besturen van een universiteit wel eens aanzienlijk efficiënter zou kunnen zijn dan een strikt hiërarchisch georganiseerd apparaat". In het ver-

leden heeft de wetenschap zich steeds gemanifesteerd als een complex gebeuren, als een uitwisseling tussen rationalisme en empirisme, als een confrontatie tussen consensus en dissensus. Wat ik met "complex denken" vooral wil benadrukken is dat er, zoals aangegeven door Heidegger, naast het rekenende ook nog een bezinnend denken bestaat en dat beide op hun manier gerechtvaardigd zijn. Kritisch, zelfstandig denken - zo benadrukt in het P.G.O. - moet zich niet beperken tot vakkennis, waar rekenend denken zo belangrijk is, maar dient ons ook voor te bereiden op het nemen van verantwoordelijkheden als men hiertoe door omstandigheden wordt opgeroepen. Dit vereist onder andere bezinning. De recent gedane suggestie dat het toelatingsexamen tot medische studies het maken van een opstel zou moeten bevatten lijkt me, in deze context, een uitstekende gedachte. Ook filosofische reflecties zijn, denk ik, zeer nuttig voor het creëren van een intellectuele openheid, zo essentieel bij kritisch denken.

Geachte toehoorders,

Deze rede was voornamelijk geïnspireerd door eigen ervaring en is dus eerder op te vatten als een verhaal, in tegenstelling tot een betoog waar vooral het strenge conceptuele denken aan het woord is. Ik ben er mij terdege van bewust dat dit verhaal niet HET verhaal is de nucleaire geneeskunde betreffende. Maar of het nu verhalen of betogen zijn, beide willen een boodschap brengen. Ik heb aan de hand van concrete voorbeelden trachten aan te geven, wat nucleaire geneeskunde is en wat dit vakgebied betekent en zou kunnen betekenen voor ziekenhuis en universiteit. Ik heb u willen laten zien hoe dit bijzonder nucleair geneeskundig zien een beperkt zien is, wat niet betekent een "kortzichtig" zien. Om iets te zien moeten we onszelf nu eenmaal restricties opleggen, waarbij vele aspecten buiten beschouwing worden gelaten, niet gezegd worden - gemarginaliseerd zegt de filosoof Derrida. We moeten de dingen dus noodzakelijk geweld aandoen. Ik zou dan ook willen spreken over een "economie van het zien" - een concept waarvan ik de referentie niet heb kunnen terugvinden - maar waar ik in ieder geval mee bedoel zoveel mogelijk dingen trachten te zien ten koste van zo weinig mogelijk geweld. Nucleair geneeskundigen stellen graag het functionele, dynamische tegenover de structuur, het statische. Misschien moeten we teruggaan tot Heraclitus van Ephese, die ca. 500 vóór Christus een eerste poging deed tot verzoening tussen dynamica en statica. Harmonie kan slechts ontstaan uit een spanningsverhouding tussen minstens twee tonen. Is dat niet ook het verhaal van Don Quichotte en Sancho Panza, en van de dikke en de dunne?

In zijn roman "Ein weites Feld" laat Gunther Grass één van zijn personages op de prangende vraag wat nu precies schuldgevoelens zijn en wat waarheid is, reageren met de woorden: "Ach, das ist ein zu weites Feld, - in het Nederlands vertaald als: "Een gebied zonder eind. Ik heb deze woorden gekozen als titel voor deze rede. Ook al is ons

kengebied zonder eind, schuift de horizon van een totaalervaring van de werkelijkheid steeds weer op, toch blijken onze aspiraties daar steeds weer naar uit te gaan.

Dankwoord

Tenslotte wil ik van deze gelegenheid graag gebruik maken om enkele woorden van dank uit te spreken. Allereerst richt ik me daartoe tot de bestuursleden van de stichting St. Annadal, de Raad van Bestuur van het academisch ziekenhuis en het College van Bestuur van deze universiteit, die mijn benoeming tot bijzonder hoogleraar hebben mogelijk gemaakt. Hieruit blijkt hun belangstelling in de nucleaire geneeskunde voor ziekenhuis en universiteit. Tevens spreek ik mijn oprechte dank uit voor het in mij gestelde vertrouwen. Verder dank ik staf en medewerkers van de afdelingen interne geneeskunde en nucleaire geneeskunde van de Vrije Universiteit te Amsterdam en de staf en medewerkers van de afdeling nucleaire geneeskunde en straks ook de afdeling radiodiagnostiek van het Academisch Ziekenhuis Maastricht. Uw toewijding en professionalisme was, is en zal de basis blijven voor een vruchtbare samenwerking.

Ten slotte dank aan mijn naaste familie. Het is jammer dat mijn vader hier niet aanwezig kan zijn gezien zijn hoge leeftijd. Moeder, ik dank je speciaal voor de niet aflatende drang, waarmede je me aanspoorde om te studeren. Un grand merci aux représentants de ma belle famille et spécialement ma belle mère d'être présents ici à cette cérémonie malgré un long voyage et les barrières de la langue. Dan mijn kinderen Carine, Barbara en Philippe: dank voor het geduld dat jullie hebben opgebracht - of liever hebben moeten opbrengen - als ik weer eens mentaal afwezig was bij jullie levendige discussies aan tafel.

Martine, ik wil enkel een uitspraak aanhalen van Jean Monnet, een uitspraak die jij jaren geleden op een geel blad papier hebt geschreven en nog steeds aan de wand van mijn studeerkamer hangt. De tekst luidt als volgt: "Le secret de ma réussite c'est que ma femme ne m'a jamais pris aux sérieux".

Waarde toehoorders, ik dank u voor uw aandacht.

*Bibliografie**

- Ch. Taylor: "De politieke cultuur van de moderniteit", Kok Agora, 1996;
- Fr. Jacob: "The logic of life", Pantheon Books, 1982;
- M. van den Bossche: "Kritiek van de technische rede", Jan van Arkel, 1995;
- J. Hamburger: "La puissance et la fragilité, Flammarion, 1972;
- Th. Kuhn: "The structures of scientific revolutions", Int. Encyclopedia of unified science, 1970.

(* niet medisch)